ÜBER EINIGE PHARMAZEUTISCH-CHEMISCH WICHTIGE VERBINDUNGEN DER OFFIZINELLEN d-KAMPFERSÄURE UND ZUR KENNTNIS DER EIGENSCHAFTEN DER d-KAMPFERSÄURE UND DER ÜBRIGEN KAMPFERSÄUREN.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

GENEHMIGT

VON DER PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

VON

PARZIVAL RUNZE
BERLIN-LICHTERFELDE.

TAG DER PROMOTION: 12. MAI 1916.

Referenten:

Geheimrat Prof. Dr. Thoms.
Geheimrat Prof. Dr. Beckmann.

GEDRUCKT IN DER
HOFBUCHDRUCKEREI VON HERM. BOHLS NFL., NEUSTRELITZ.

Inhaltsübersicht.

Seite

A. Einleitung . . . . . 5— 8

B. Experimenteller Teil . . . . . 9—32

Monokresolester.

Untersuchung saurer Alkalisalze der Kampfersäuren.

Das Xylidid der Kampfersäure.

Untersuchung der Alkalisalze der Monoester, insbesondere des Ammoniumsalzes des o-Kresolesters.

Kupfer-, Zink-, Eisen-, Calcium- und Bleisalz des Mono-o-Kresolesters.

Methyl- und Äthylaminsalz des sauren o-Kresolesters.

Darstellung verschiedener Diphenolester der Kampfersäure.

C. Zusammenfassung der gewonnenen Ergebnisse . . . . . 33—36

Lebenslauf.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546508_0110

A. Einleitung.

Die offizinelle d-Kampfersäure besitzt bei innerlichem medizinischen Gebrauch erregende Wirkung auf die Atmung und beeinflußt auch den Blutdruck. Man verwendet sie bei katarrhalischen Affektionen des Pharynx, Larynx und der Bronchien, Cystitis und besonders bei Schweißen der Phthisiker. Schon durch geringe Dosen der Kampfersäure wird die Schweißsekretion unterdrückt. Die d-Kampfersäure ist nur wenig giftig. Der erwachsene Mensch kann eine Tagesdosis von 6 g ohne Nachteil vertragen.

Von den Verbindungen der Kampfersäure sind bisher nur einige Salze vorübergehend — therapeutisch angewendet worden. Die zahlreichen bekannten Ester, Amine, Anilide und sonstigen Verbindungen der d-Kampfersäure haben in den Arzneischatz bisher keinen Eingang gefunden. Und doch liegt es nahe zu versuchen, die bei Phthisikern beobachtete spezifische Wirkung der Kampfersäure durch Verkettung mit desinfizierend wirkenden Atomgruppen, wie sie uns z. B. in den verschiedenen Phenolen zur Verfügung stehen, zu steigern, bez. Verbindungen der Kampfersäure zu schaffen, in welchen eine desinfizierend wirkende Komponente tuberkulöse Zustände zu beeinflussen vermöchte.

Auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Geheimrat Professor Dr. Thoms habe ich daher im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin solche für diese Zwecke geeignet erscheinende, bisher noch nicht bekannte Verbindungen bereitet, ihre chemischen Eigenschaften studiert und die Stoffe zu einer physiologischen Prüfung bereit gestellt.

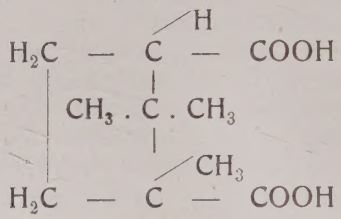
Im Nachfolgenden berichte ich über die bei der Darstellung solcher Verbindungen ermittelten chemischen Beobachtungen.

Besondere Aufmerksamkeit habe ich den Phenylestern der Kampfersäure zugewendet, die bisher bekannten Verbindungen dieser Reihe erneut dargestellt und bisher noch nicht bekannte Phenylester bereitet. Durch diese Arbeit wurde ich dazu veranlaßt, auch andere neue Derivate der Kampfersäure zu gewinnen und endlich die Untersuchung

auf die isomeren Kampfersäuren auszudehnen. Hierbei haben sich einige Ergebnisse gewinnen lassen, die geeignet sind, unsere chemischen Kenntnisse der Eigenschaften und des Verhaltens der Kampfersäuren zu bereichern.

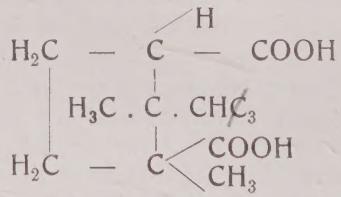
Die Kampfersäure ist eine zweibasische Säure, von welcher 4 isomere bekannt sind, und zwar zwei die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts und zwei nach links ablenkende Isomere.

Man gibt der d-Kampfersäure[1]) die folgende Konstitution:



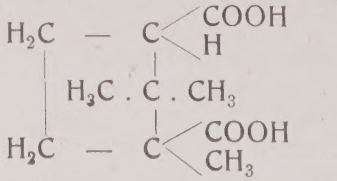
und stellt sie dar durch Erhitzen des d-Kampfers mit Salpetersäure. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 187°. $[\alpha]_D = +47°,8$ in alkoholischer Lösung. Aus der d-Kampfersäure erhält man durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure und Eisessig im Rohr auf 180° neben unveränderter d-Kampfersäure l-Isokampfersäure zu 50%. Sie läßt sich dadurch isolieren, daß man die d-Kampfersäure mittels Acetylchlorids in das Anhydrid überführt.

Die l-Isokampfersäure



schmilzt bei 171°. $[\alpha]_D = -48°$ in alkoholischer Lösung.

Die l-Kampfersäure



[1]) S. Meyer Jacobson II,1: p. 1013.

entsteht analog der d-Kampfersäure durch Oxydation des l-Kampfers mittels Salpetersäure und gleicht in jeder Beziehung der d-Kampfersäure. Aus der l-Kampfersäure entsteht auf analogem Wege wie bei der d-Kampfersäure die

d-Isokampfersäure, welche die gleichen Eigenschaften bei entgegengesetztem Drehungsvermögen wie die l-Isokampfersäure besitzt.

Die racemische Kampfersäure ist entweder durch Oxydation des racemischen Kampfers oder durch Vermischen der Lösungen gleicher Teile d- und l-Kampfersäure darstellbar. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 208°; sie ist sehr viel schwerer in Wasser und Alkohol löslich als die aktiven Formen.

Noch schwieriger in Wasser löslich ist die r-Isokampfersäure, die entweder aus der r-Kampfersäure durch Erhitzen mittels Eisessigs und Salzsäure oder durch Vermischen gleicher Teile der d- und l-Isokampfersäure bereitet wird; ihr Schmelzpunkt ist 191°.

Da die Isokampfersäuren keine Anhydride bilden, so sind ihre beiden Carboxylgruppen im Sinne der oben angegebenen Formulierung in der Transstellung angeordnet zu denken.

Die Bindung der Carboxylgruppen in der Kampfersäure ist ungleichartig. Es liegt keine Symmetrie vor, da einerseits die Carboxylgruppe an ein tertiäres, andererseits an ein sekundäres Kohlenstoffatom gebunden ist. Beide Kohlenstoffatome sind asymmetrisch. Es ist anzunehmen, daß sich bei der Phenolveresterung die beiden Carboxylgruppen der Kampfersäure verschieden verhalten werden.

Über die Ester der d-Kampfersäure liegt bereits eine reiche Literatur vor. Was insbesondere die Phenylester betrifft, so hat über diese Gruppe Verbindungen S. B. Schryver[1]) gelegentlich seiner Untersuchungen über die Darstellung saurer Phenolester zweibasischer Säuren einiges berichtet.

So wurden von genanntem Autor dargestellt:

der saure Kampfersäurephenylester, sein Schmelzpunkt 100°;

der saure Kampfersäure-β-naphtolester, sein Schmelzpunkt 122°;

der saure Thymolester mit dem Schmelzpunkt 89°;

---

[1]) Journal of the Chem. Soc. 1899 Vol. 75 II. p. 661.

der saure Gnajakolester, dessen Schmelzpunkt 112°;

der neutrale Gnajakolester mit dem Schmelzpunkt 124°; dargestellt aus dem sauren Ester mittels Phosphorpentachlorids und 1 Mol Guajakol;

der saure Kampfersäureeugenolester, schmilzt bei 115.5°;

der saure m-Nitrophenolester, bei 115° schmelzend, wurde dargestellt, indem zu einer Xylollösung von Kampfersäureanhydrid, die erwärmt wurde, unter dauerndem Rühren m-Nitrophenol zugegeben wurde; es bildete sich hierbei der saure Ester in Form einer gelben gelatinösen Masse, die durch mehrmaliges Lösen in Benzol und Ausfällen mit Petroläther gereinigt wurde.

Der Monosalolester sowie die o- und p-Nitrophenolester sind auf diesem Wege nicht darstellbar gewesen.

Wohl aber ließ sich gewinnen der

saure p-Bromphenolester, weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 111° und der

saure 2,4 Dibromphenolester mit dem Schmelzpunkt 173°.

Nicht darstellbar waren der

saure 2,6 Dibromphenolester und der

saure 2,4,6 Tribromphenolester.

Auch konnten die sauren Nitrosophenolester und Nitrosothymolester nicht erhalten werden.

Ich habe mein Augenmerk zunächst den bisher unbekannten Kresolestern der Kampfersäure zugewendet, die mir für eine therapeutische Anwendung besonders geeignet erschienen. Über die bei der Darstellung dieser und anderer Ester sowie über ihr Verhalten gemachten Beobachtungen berichte ich im Folgenden.

B. Experimenteller Teil.

Mono-o-Kresol-d-Kampfersäureester.

$$C_8H_{14}\begin{cases}COOH\\COOC_6H_4CH_3\ (1,2)\end{cases}.$$

24 g o-Kresol wurden in 300 g Xylol gelöst; hierzu gab ich 1 Mol gepulvertes Natriumhydroxyd und schüttelte. Nach längerer Einwirkung schied sich ein fein suspendiertes weißes Pulver — o-Kresol-Natrium — ab. Die Mischung wurde eine Stunde lang auf dem Wasserbade erhitzt und sodann mit 40 g Kampfersäureanhydrid (= 1 Mol) versetzt. Nach einstündigem Schütteln schied sich eine gelatinöse schmutziggrüne Masse ab, zu der ich 300 bis 400 g Wasser gab und wieder durchschüttelte, bis sich die gelatinöse Masse im Wasser gelöst hatte. Die wässrige Lösung ließ ich im Scheidetrichter ab, säuerte mit 10prozentiger Schwefelsäure an und schüttelte nochmals mit Äther aus. Die ätherische Lösung trocknete ich 24 Stunden mittels Calciumchlorids und filtrierte. Nach dem Verdunsten des Äthers im Vakuumexsikkator wurden die erhaltenen gelbgefärbten Kristalle auf Ton gestrichen und mehrmals aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Ich erhielt weißglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 127°.

Die Analyse von 0,3803 g Substanz
ergab 0,9797 g CO_2
und 0,2620 g H_2O.

Berechnet für: $C_8H_{14}\begin{cases}COOC_6H_4CH_3\\COOH\end{cases}$	gefunden:
C = 70,35 %	70,26 %
H = 7,642 %	7,655 % .

Die Entstehung des Esters läßt sich durch das folgende Schema veranschaulichen:

1. $C_6H_4\begin{cases}OH\\CH_3\end{cases} \longrightarrow C_6H_4\begin{cases}ONa\\CH_3\end{cases}$

2. $C_8H_{14}\begin{cases}CO\\CO\end{cases}O + Na\,O\,C_6\,H_4\,CH_3 =$

$$C_8H_{14}\begin{cases}COOC_6\,H_4\,CH_3\\COO\,Na\end{cases}$$

woraus durch die Schwefelsäure der freie Monoester

$$C_8H_4\begin{cases}COOC_6\,H_4\,CH_3\\COOH\end{cases}$$ entstand.

Der Monoester ist wie das angewandte Kampfersäureanhydrid rechtsdrehend.

$l = 1$; $\alpha = +\ 3{,}19^0$ in 5,7prozentiger alkoholischer Lösung:

$$[\alpha]_D^{20} = +\ 66{,}18^0.$$

Die Ausbeute war bedeutend größer, wenn ich anstatt Natriumhydroxyds metallisches Natrium in kleinen Stücken oder Drahtform zur Bindung des o-Kresols nahm. So liefern 40 g Anhydrid 43 g Monoester.

Mono-m-Kresol-d-Kampfersäureester.

$$C_8H_{14}\begin{cases}COOH\\COOC_6\,H_4\,CH_3\end{cases}\ (1,3)$$

Auf entsprechende Weise stellte ich den m-Kresolester her. Nach dem Verdunsten des Äthers blieb ein gelbes Öl zurück, das erst nach mehrstündigem Stehen im Vakuumexsikkator allmählich fest wurde. Nach dem Durchrühren der halbkristallinischen Masse mit Petroläther erstarrte das Öl vollständig zu prächtigen Kristallen, die aus verdünntem (40prozentigem) Alkohol mehrmals umkristallisiert wurden. Um zu verhindern. daß die Verbindung aus dem Lösungsmittel ölig herauskommt, muß beim Erkalten kräftig gerührt werden. Farblose Kristalle, die bei 98° schmelzen.

Die Analyse von

0,2887 g Substanz:
ergab 0,7421 g CO_2
und 0,1946 g H_2O

Berechnet für: $C_8H_{14}\begin{cases}COOH\\COOC_6\,H_4\,CH_3\end{cases}$	gefunden:
C: 70,35%	70,10%
H: 7,642%	7,488%

Auch dieser Mono-m-Kresolester ist optisch aktiv:

$l = 2$; $\alpha = + 5{,}76^0$ $[\alpha]_D^{20} = + 60{,}63^0$

in einer 5,56prozentigen alkoholischen Lösung.

Auf gleiche Weise wurde endlich der saure p-Kresolester der Kampfersäure gewonnen.

Mono-p-Kresol-d-Kampfersäureester.

$$C_8H_{14}\begin{cases}COOH\\COOC_6H_4CH_3\ 1{,}4\end{cases}$$

Dieser Ester wurde, nachdem er auf Ton getrocknet war, in 50prozentigem Alkohol gelöst, auf 90° erwärmt und durch gute Kühlung in Eiswasser nach weiterem Verdünnen mit Wasser zur Kristallisation gebracht. Schmelzpunkt der glänzendweißen Kristalle 101°.

0,1907 g Substanz ergaben bei der Analyse
0,4922 g CO_2 und
0,1308 g H_2O.

Berechnet für:		gefunden:
$C_8H_{14}\begin{cases}COOH\\COOC_6H_4CH_3\end{cases}$		
C:	70,35%	70,39%
H:	7,642%	7,62%

Optische Aktivität des Esters:

$l = 2$: $\alpha = + 3{,}24^0$ $[\alpha]_D^{20} = + 66{,}93^0$

in einer 2,88prozentigen alkoholischen Lösung.

Von den 3 Mono-Kresolestern habe ich den Mono-o-Kresolester, der auch zwecks physiologischer Prüfung in größerer Menge dargestellt wurde, eingehender untersucht.

Besonderes Interesse beanspruchte die Frage, wie sich die Phenolester, in vorliegendem Falle der o-Kresolester, hinsichtlich ihrer Salzbildung verhalten würden.

Es ist bekannt (Chem. Zentralblatt: 1914 I, 1274; C. r. de l'A. d. s. 158, 445/450), daß die Kampfersäure selbst bei der Salzbildung ein anormales Verhalten zeigt. Die Versuche, das saure Kalium- oder Natriumsalz zu gewinnen, führen zu keinem Erfolg. Die Neigung der Kampfersäure, Neutralsalze zu bilden, ist so groß, daß selbst bei starkem Überschuß der Säure die Neutralsalze entstehen und freie Kampfersäure ungebunden bleiben soll. Mir schien es wichtig, diese Literaturangabe (C. r. de l'A. d. s. 158, 445—450 16/2.) durch Versuche auf ihre Richtigkeit zu

prüfen und dabei auch festzustellen, ob vielleicht durch die Einwirkung von Alkali auf die Kampfersäure bei höherer Temperatur eine Änderung in dem polarimetrischen Verhalten der Kampfersäure eintritt. Von der d-Kampfersäure ausgehend, untersuchte ich daher das Natriumsalz und Ammoniumsalz, sowie die polarimetrische Drehung der daraus wieder abgespaltenen Kampfersäure.

Ich nahm 5 g der Kampfersäure und löste sie in heißem Wasser. Ferner bereitete ich eine Sodalösung von $^1/_2$ Mol $Na_2CO_3 . 10 H_2O$ um das saure Natriumsalz herzustellen. Beide Lösungen wurden zusammengegossen. Nach dem Erkalten wurde ausgeäthert, und das Ausäthern solange wiederholt, als der Äther noch Säure aufnahm. Ich gewann nach dem Abdampfen der ätherischen Lösung 1,1 g Kampfersäure, die sich als rechtsdrehend erwies ($[\alpha]_D^{20} = + 48{,}5^0$) und den Schmelzpunkt der d-Kampfersäure besaß (187^0). Die durch Ausäthern wiedergewonnene Kampfersäure hatte also eine Veränderung nicht erfahren.

Wenn sich bei der Vereinigung von molekularen Mengen Kampfersäure und Natriumcarbonet nicht das saure Salz, sondern das Neutralsalz gebildet haben würde, somit die Hälfte der Säure ungebunden geblieben wäre, so hätten sich bei vorstehend beschriebenem Versuch 2,5 g Kampfersäure durch Ausäthern wiedergewinnen lassen müssen. Da aber nur etwa 50 % der zu erwartenden Säuremenge gewonnen wurden, so spricht dieser Umstand dafür, daß sich ein Gleichgewichtszustand zwischen Neutralsalz, saurem Salz und freier Säure gebildet haben mußte. Ich versuchte das in der Lösung noch vorhandene saure Salz dadurch in Neutralsalz überzuführen, daß ich die Lösung unter Beifügung von Alkohol auf dem Wasserbade zum Trocknen eindampfte. Der Versuch lieferte das erwartete Resultat. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und ausgeäthert. Nach Verdunsten des Äthers erhielt ich tatsächlich hieraus noch 1,15 g Kampfersäure, die sich ebenfalls als rechtsdrehend erwies ($[\alpha]_D^{20} = + 47{,}2^0$) und den Schmelzpunkt 187^0 hatte, also unverändert war.

Somit waren von den 5 g Säure 2,3 g zurückgewonnen, also ungefähr die Hälfte. Mithin ist anzunehmen, daß sich anfänglich neben Neutralsalz auch saures Salz gebildet hat, das schließlich durch den Eindampfprozeß vollständig in Säure und normales Salz zerfiel.

Der Rückstand, der aus neutralem Natriumsalz bestand, wurde mit heißem Wasser aufgenommen und mit verdünnter

Schwefelsäure versetzt. Nach dem Erkalten schieden sich weiße Nadeln aus, die aus heißem Wasser umkristallisiert wurden. Schmelzpunkt 185°. $[\alpha]_D^{20} = + 45{,}7^0$, $l = 1/2$, $\alpha = 3{,}38^0$ in 1,5prozentiger alkoholischer Lösung. Die d-Kampfersäure ist im wesentlichen unverändert geblieben.

Entsprechende Versuche stellte ich hierauf auch mit der l-Kampfersäure und der racemischen Kampfersäure an.

Die l-Kampfersäure gewann ich aus dem synthetischen Kampfer „Heyden", der aus l-Kampfer und r-Kampfer besteht.

Die racemische Kampfersäure war ganz rein schwer zu erhalten. Ich verwandte eine Säure, die den Schmelzpunkt 206° hatte.

Die l-Kampfersäure hatte den Schmelpunkt 187. $[\alpha]_D^{20} = - 44^0$.

Mit der l-Kampfersäure verfuhr ich, wie oben angegeben mit der d-Kampfersäure. Ich gelangte auch hier zu dem Resultate, daß die l-Kampfersäure sich unverändert zurückgewinnen ließ, und daß auch hier das saure Natriumsalz in Säure und Neutralsalz zerfiel.

$[\alpha]_D^{20} = - 36{,}43^0$, $l = 1$; $\alpha = - 1{,}78^0$
in einer 4,89prozentigen alkoholischen Lösung.

Die l-Kampfersäure ist bis auf ihren Dehnungswinkel, der etwas zurückgegangen ist, dieselbe geblieben.

Dasselbe zeigte der Versuch mit der racemischen Säure. Auch hier ließ sich das saure Salz nicht isolieren; aber durch Eindampfen der alkoholischen Lösung zerfiel es schließlich auch ganz in Säure und Neutralsalz. Die zurückgewonnene und abgespaltene Kampfersäure hatte den Schmelzpunkt 202° und den Drehungswinkel fast gleich 0; die Säure hatte sich mithin auch nicht verändert.

Von der d-Kampfersäure untersuchte ich noch das Verhalten des Ammoniumsalzes. Ich nahm 1 Mol d-Kampfersäure (2 g) und 1 Mol Ammoniak in wässriger Lösung, deren Gehalt ich zuvor festgestellt hatte, um das saure Ammoniumsalz herzustellen. Die beiden Lösungen wurden zusammengegossen und am Rückflusskühler auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, wodurch die abgespaltene freie Kampfersäure herausgelöst wurde. Schon beim Mischen und beim Erhitzen war dauernd Ammoniakgeruch wahrnehmbar. Darauf wurde mehrmals eingedunstet, mit Wasser aufgenommen und ausgeäthert. Es trat immer wieder Zersetzung des intermediär entstandenen neutralen Ammonium-

salzes ein, bis schließlich kein Ammoniak mehr entwich und keine abgespaltene Kampfersäure durch Ausäthern zu gewinnen war. Den weißen Rückstand analysierte ich, um den Ammoniumgehalt festzustellen.

0,3877 g Substanz wurden mit Kalilauge gekocht, wobei das freiwerdende Ammoniak von einer vorgelegten $^1/_{10}$ Normalsalzsäure (52,3 ccm) gebunden wurde. Wie ich durch Titation mit $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge feststellte, waren 17,8 ccm $^1/_{10}$ Normalsalzsäure durch Ammoniak gebunden worden, was 8,28 % Ammonium entspricht.

Berechnet für:	gefunden:
$C_8H_{14}\begin{cases}COOH\\COO\,NH_4\end{cases}$	
$NH_4 = 8{,}308\,\%$	8,28 %

Die gefundene Menge Ammonium beweist, daß das saure Ammoniumsalz entstanden ist, da das Neutralsalz 15,41 % Ammonium hätte enthalten müssen.

Durch die vorstehenden Versuche wurde bewiesen, daß bei der Einwirkung von 1 Mol Kampfersäure und 1 Mol Alkali neben Neutralsalz saures Salz und freie Säure entstehen, und daß sich das saure Salz bei höherer Temperatur, wie sie durch das Eindampfen der Lösung sich ergibt, schließlich auch in Neutralsalz und freie Säure völlig zersetzt. Das Ammoniak ist eine schwache Base; das primar gebildete Neutralsalz zerfällt dabei wieder bei höherer Temperatur unter teilweiser Abspaltung von Ammoniak in das saure Ammoniumsalz.

Wohl erhältlich sind hingegen die Neutralsalze des Anilins, Toluidins und Xylidins der Kampfersäure. Man bereitet sie vom Kampfersäurechlorid ausgehend. Von diesen Verbindungen sind das Anilid[1]) und Toluid[2])

$C_8H_{14}\begin{cases}CO\,NH\,C_6H_5\\CO\,NH\,C_6H_5\end{cases}$ $\qquad$ $C_8H_{14}\begin{cases}CO\,NH\,C_6H_4\,CH_3\\CO\,NH\,C_6H_4\,CH_3\end{cases}$

bekannt. Das Xylidid habe ich neu dargestellt.

Kampfersäurexylidid.

$$C_8H_{14}\begin{cases}CO\,NH\,C_6H_3\,(CH_3)_2\\CO\,NH\,C_6H_3\,(CH_3)_2\end{cases}$$

[1]) Berl. Berichte 28,531.
[2]) Berl. Berichte 26,87.

2 g Kampfersäurechlorid in ätherischer Lösung goß ich unter guter Kühlung in eine Lösung von 4,1 g Xylidin (= 4 Mol) in Äther. Es trat eine heftige Reaktion ein. Nach längerem Stehen nahm ich mit Wasser auf, um das salzsaure Xylidin herauszulösen. Die ätherische Lösung dunstete ich im Vakuum ein. Das überschüssige Xylidin löste ich mit wenig absolutem Alkohol heraus. Ich kristallisierte aus 75prozentigem Alkohol um und erhielt rein weiße Kristalle, die bei 229° schmolzen.

Die Analyse von

0,1721 g Substanz
ergab 0,4834 % CO_2
und 0,1346 % H_2O .

Berechnet für:	gefunden:
$C_8H_{14}\begin{cases}CO\ NH\ C_6H_3(CH_3)_2\\CO\ NH\ C_6H_3(CH_3)_2\end{cases}$	
C = 76,8 %	76,6 %
H = 8,43 %	8,69 % .

Ich wandte mich nunmehr der Prüfung der Frage zu, wie sich die sauren Ester der Kampfersäure hinsichtlich ihrer Salzbildung verhalten würden. Zu diesem Zweck wurde der saure o-Kresolester verwendet.

Die Versuche durch Neutralisation des Esters mit Kali- oder Natronlauge zu dem Kalium- bezw. Natriumsalz zu gelangen, schlugen fehl. Auch gelang die Abscheidung des Natriumsalzes nicht, wenn eine alkoholische Lösung des Esters mit den berechneten Mengen von Natriummethylat bezw. -aethylat, in Alkohol gelöst, versetzt und hierzu eine größere Menge Äther zur Lösung hinzugefügt wurde. Es trat keine Fällung ein, sondern es entstand nur eine schmutzig grüne Trübung, und beim Verdunsten der Lösung hinterblieb ein nach Kresol riechender schmieriger Rückstand.

Um festzustellen, ob bei der Hinzufügung von Alkali zum sauren Ester die freie Carboxylgruppe daneben überhaupt durch Alkali völlig gesättigt wird, titrierte ich den Ester in alkoholischer Lösung mit $n/_{10}$ alkoholischer Kalilösung. 0,3476 g Monoester wurden in Alkohol gelöst. Zur Neutralisation waren 11,86 ccm $n/_{10}$ Kalilauge erforderlich, was 0,3441 g Monoester entspricht. Also ist die freie Carboxylgruppe des Monoesters völlig gesättigt worden. Verdampfte ich den Alkohol der Lösung, so trat Zersetzung ein, erkennbar an dem Kresolgeruch. Den Rückstand löste

ich in Wasser und ließ Wasserdampf hindurchblasen. Das Destillat wurde ausgeäthert und der Äther verdunstet. Der Rückstand erwies sich als Kresol; es hatte also völlige Zersetzung des Esters stattgefunden.

Der durch die Wasserdampfdestillation vom Kresol befreite Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und ausgeäthert; diese Operation wurde mehrmals wiederholt. Es zeigte sich, daß einerseits Kampfersäure, andererseits normales Kaliumsalz entstanden war.

Die Analyse des Kaliumsalzes von
0,2565 g ergab 0,1609 g K_2SO_4 .

Berechnet für: gefunden:

$C_8H_{14}\begin{matrix}COOK\\COOK\end{matrix}$

28,25% K 27,81% .

Einen ähnlichen Versuch führte ich mit alkoholischer Natriumhydroxydlösung aus. Ich löste 0,9859 g Monoester in Alkohol und gab dazu die aus einem Kontrollversuch berechnete zur Neutralisation nötige Menge alkoholischer Natronlauge. Auch hier trat beim Verdunsten des Alkohols Kresolgeruch auf. Nach dem Verdunsten des Alkohols auf dem Wasserbade nahm ich mit Wasser und Äther auf und schüttelte kräftig. Hierauf wurden die beiden Lösungen getrennt. Die ätherische Lösung wurde wiederholt mit Sodalösung ausgeschüttelt, und letztere nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure ausgeäthert, der Äther verdunstet. Der reine fast farblos aussehende Rückstand wurde bei 100° und dann im Exsikkator getrocknet. Die sich ausscheidenden Kristalle erwiesen sich als fast reine d-Kampfersäure mit dem Schmelzpunkt 186°

$[\alpha]_D^{20} = +44{,}33^0$; $\alpha = +5{,}24^0$, $l = 1$

in einer 11,82prozentigen alkoholischen Lösung.

Die ätherischen Auszüge, aus welchen mit Sodalösung die Kampfersäure ausgeschüttelt war, hinterließen nach dem Verdunsten des Äthers einen stark nach Kresol riechenden Rückstand.

Aus der mit Äther ausgeschüttelten wässrigen Lösung ließ sich durch Abdampfen ein Salz gewinnen, das sich als neutrales kampfersaures Natrium erwies.

Die Analyse des bei 100° bis zum konstanten Gewicht getrockneten Salzes wurde zweimal ausgeführt:

1. 0,1913 g Substanz lieferten 0,1067 g Na_2SO_4;
2. 0,1029 g Substanz lieferten 0,0574 g Na_2SO_4.

Berechnet für: gefunden:

$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,Na\\COO\,Na\end{cases}$

1. 18,06% Na
2. 18,103% Na .

Na = 18,84%

Es ist also das Neutralsalz entstanden. Dieses wurde mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt; die ausfallenden Kristalle ließen sich aus heißem Wasser umkristallisieren und erwiesen sich auch als fast reine unveränderte d-Kampfersäure; Schmelzpunkt 186°

$$[\alpha]_D^{20} = + 47{,}35^0 \; l = 1/2; \; \alpha = + 3{,}55^0$$

in einer 1,5prozentigen Lösung.

Aus den vorstehenden Versuchen ergibt sich, daß bei der Sättigung des sauren o-Kresolesters der Kampfersäure mit Kali- oder Natronlauge zufolge der großen Neigung der Kampfersäure, Neutralsalze zu bilden, sich eine Zersetzung des Esters in der Weise vollzieht, daß zunächst der Phenolrest durch die Lauge abgespalten wird und sodann neben freier Kampfersäure das neutrale Kampforat sich bildet. Auch hierbei ist anzunehmen, daß intermediär ein Gleichgewichtszustand zwischen Neutralsalz, saurem Salz und freier Kampfersäure entstehen wird.

Mehr Aussicht auf Erfolg verhieß mit Rücksicht auf die schwache Basizität des Ammoniaks die Gewinnung eines Ammoniumsalzes des Esters.

Tatsächlich ließ sich ein solches darstellen. Während der Ester mit wässrigem Ammoniak gekocht, verseift wurde, wurden die Ester-Kristalle durch einfaches Übergießen mit 30prozentigem Ammoniak sogleich verändert. Wärmeentwickelung und plötzliche Veränderung der Kristalle zeigten eine vor sich gegangene Reaktion an. Die abgenutschten Kristalle hatten keinen Schmelzpunkt. Um das Ammoniumsalz möglichst rein zu erhalten, löste ich den sauren Ester in Alkohol und Äther und gab vorsichtig alkoholisches Ammoniak hinzu; es fiel allmählich ein fein pulvriger Niederschlag aus, der abgenutscht und mit einem Alkohol-Äthergemisch gewaschen wurde. Die im Vakuumexsikkator getrockneten Kristalle ließen sich nicht umkristallisieren. Beim Lösen in heißem Alkohol trat Ammoniakgeruch auf.

Es wurden die durch Fällung gewonnenen Kristalle nach dem Austrocknen im Vakuumexsikkator zur Analyse benutzt.

Es ergaben 0,1233 g Substanz
0,2995 g CO_2
und 0,0946 g H_2O;
0,3339 g Substanz enthielten 19,65 mg NH_4 (= 5,88% NH_4).

Berechnet für:		gefunden:
C_8H_{14} < COO $C_6H_4CH_3$ (1,2) / COO NH_4		
C =	66,41 %	66,25 %
H =	8,203 %	8,52 %
NH_4 =	5,87 %	5,88 %.

Das Ammoniumsalz des Esters ist in Alkohol unlöslich. Daher mußte ich zur Bestimmung des Drehungswinkels in überschüssigem Ammoniak lösen.

$$l = 2;\ \alpha = +\ 1{,}65$$

in einer 1,3prozentigen ammoniakalischen wässrigen Lösung.

$$[\alpha]_D^{20} = +\ 63{,}5^0.$$

Da beim Erhitzen des Ammoniumsalzes sich Ammoniak abspaltet, so war die Möglichkeit der Bildung eines Amides ausgeschlossen.

Mit Erfolg hingegen wurde die Darstellung der Salze des Monoesters mit Kupfer, Zink, Calcium, Blei und Eisen vorgenommen, da sich diese als unlöslich erwiesen und so in geeigneter Weise gefällt werden konnten.

Diese Salze zeigten beim starken Erhitzen mit Wasser oder Behandeln mit Wasserdampf ebenfalls Zersetzung, wobei der Kresolrest abgespalten und neben freier Kampfersäure die Neutralsalze sich bildeten.

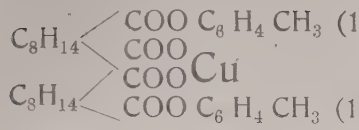
Kuprisalz des sauren o-Kresol- d-Kampfersäureesters.

$$C_8H_{14}\begin{cases}\text{COO } C_6H_4CH_3\ (1,2)\\ \text{COO}\\ \text{COO}\end{cases}\text{Cu}\ C_8H_{14}\begin{cases}\\ \\ \text{COO } C_6H_4CH_3\ (1,2)\end{cases}$$

1 Mol (= 2 g) Mono-o-Kresolester wurden in eine Lösung von 1 Mol Natriumhydroxyd (= 0,29 g) in Wasser gegeben und gut durchgeschüttelt. Nachdem fast völlige Lösung eingetreten war, wurde filtriert und eine verdünnte Kupfersulfatlösung zu dem Filtrat hinzugefügt, so daß letztere im Überschuß vorhanden war. Es fiel sofort ein Kupfersalz aus, welches abgenutscht, gewaschen, auf Ton getrocknet und im Exsikkator belassen wurde, bis sich Gewichtskonstanz zeigte.

Die Analyse von 0,4041 g Substanz ergab
0,0510 g Cu O.

Berechnet für: gefunden:



Cu: 9,91 % 10,08 %.

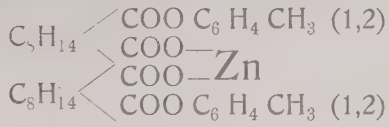
Trocken auf 100° erhitzt, beginnt sich das Kupfersalz des Esters zu zersetzen. Dasselbe ergibt sich beim Erhitzen mit Wasser. Um eine dauernde Zersetzung zu bewirken, kochte ich das Salz längere Zeit mit Wasser unter dauerndem Rühren, wobei Kresolgeruch auftrat. Dann leitete ich mehrere Stunden Wasserdampf hindurch, bis kein Kresolgeruch mehr wahrnehmbar war. Die abgenutschten und getrockneten Kristalle wurden analysiert.

0,1159 g Substanz enthielt 0,0365 g Cu O.

Berechnet für: gefunden:

Cu: 24,4 % 25,1 %.

Zinksalz des sauren o-Kresol-d-Kampfersäureesters.



Zu dem wie oben dargestellten sich in Lösung befindenden Natriumsalz fügte ich eine Zinksulfatlösung im Überschuß hinzu, filtrierte den erhaltenen Niederschlag ab und wusch gut aus. Das entstandene Salz wurde auf Ton und im Exsikkator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und analysiert.

0,4420 g Substanz ergaben 0,0589 g Zn O.

Berechnet für: gefunden:

Zn: 10,63 % 10,69 %.

Das Zinksalz wurde ebenfalls durch dauerndes Auskochen mit Wasser zersetzt, wobei Kresolgeruch auftrat. Bevor ich das getrocknete Salz analysierte, erhitzte ich es im Trockenschrank auf 115—120°, wobei kein Kresolgeruch mehr wahrzunehmen war. Wohl aber bemerkte ich einen deutlichen Kresolgeruch beim Veraschen der Substanz zwecks Zinkbestimmung. Die Analyse ergab nicht die erwarteten Werte.

0,3497 g Substanz enthielten 0,0727 g ZnO.

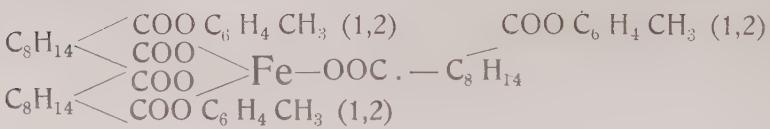
berechnet für: gefunden:

Zn: 24,81 % 16,7 %.

Hieraus geht hervor, daß das Zinksalz des Esters sehr schwer zersetzlich ist; denn die Abweichung des gefundenen vom berechneten Werte läßt annehmen, daß sich nur ein Teil des Salzes zersetzt hatte.

Dasselbe Ergebnis stellte ich bei dem Eisensalz fest.

Ferrisalz des sauren o-Kresol-d-Kampfersäureesters.



Das Eisensalz wurde durch Fällung mittels Eisenchlorids bereitet; auch hier wurde das Natriumsalz des sauren o-Kresolesters dazu verwendet. Die Aufarbeitung geschah wie oben.

Die Analysen von

1. 0,3995 g Substanz ergaben 0,0316 g Fe_2O_3 und
2. 0,2866 g Substanz ergaben 0,0230 g Fe_2O_3.

Berechnet für: gefunden:

1. 5,53 %

Fe: 6 % 2. 5,6 % .

Die Zersetzung wurde wie oben durch dauerndes Auskochen mit Wasser bewirkt.

Die Analyse des Eisensalzes nach zweistündigem Trocknen auf 115°, wobei ich keinen Kresolgeruch beobachtete, ergab:

0,2790 g Sustanz enthielten 0,0521 g Fe_2O_3.

Berechnet für: gefunden:

$$\left(C_8H_{14}\begin{matrix}COO\\COO\end{matrix}\right)_3 Fe_2$$

Fe: 15,8% 13,0%

Auch hier geht aus der Abweichung des berechneten und gefundenen Wertes hervor, daß sich das Eisensalz nicht quantitativ zersetzt hat. Die Annahme, daß sich das Salz nur zum Teil zersetzt hat, findet auch darin eine Bestätigung, daß beim Veraschen ein deutlicher Kresolgeruch auftrat.

In den drei Fällen, in denen ich eine Zersetzung durch Auskochen mit Wasser bewirken wollte, nämlich bei dem Kupfersalz, dem Eisen- und Zinksalz, war zu beobachten, daß die Zersetzung am wenigsten bei dem Zinksalz und am meisten bei dem Kupfersalz vor sich gegangen war.

Diese Reihenfolge, Kupfer, Eisen, Zink, ist aber dieselbe, in der sich diese Metalle in der elektrischen Spannungsreihe angeordnet vorfinden von der elektropositiven zur elektronegativen Seite hin. Ob hier angenommen werden darf, daß die Zersetzbarkeit der entsprechenden Salze mit dem verschiedenen elektrischen Verhalten der Metalle zusammenhängt, mag dahingestellt bleiben.

Bei der Zersetzung dieser Salze habe ich aus den filtrierten wässrigen Lösungen freie Kampfersäure zurückgewinnen können, die durch Bestimmung des Schmelzpunktes (187°) identifiziert wurde.

Calciumsalz des sauren o-Kresol-d-Kampfersäureesters.

$$\begin{matrix}C_8H_4\begin{matrix}COO\,C_6H_4CH_3\ (1,2)\\COO\end{matrix}\\C_8H_{14}\begin{matrix}COO\\COO\,C_6H_4CH_3\ (1,2)\end{matrix}\end{matrix}\Big\rangle Ca$$

Das Calciumsalz wurde erhalten durch Fällung mittels Calciumchloridlösung.

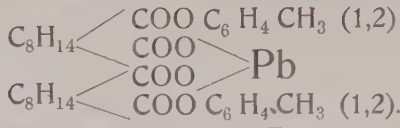
Die Analyse von
0,6558 g Substanz ergab 0,0577 g Ca O.

Berechnet für: gefunden:

$$\begin{matrix}C_8H_{14}\begin{matrix}COO\,C_6H_4CH_3\\COO\end{matrix}\\C_8H_{14}\begin{matrix}COO\\COO\,C_6H_4CH_3\end{matrix}\end{matrix}\Big\rangle Ca$$

Ca = 6,48% 6,29%

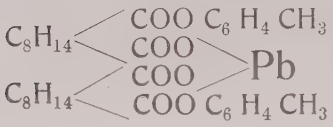
Bleisalz des sauren o-Kresol-d-Kampfersäureesters.



Das Bleisalz wurde durch Fällung mittels Bleiacetats gewonnen.

Die Analyse von

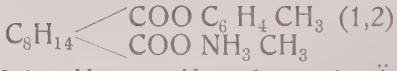
0, 5723 g Substanz ergab 0,1899 g $PbSO_4$.

Berechnet für:	gefunden:
	
Pb = 26,37 %	26,51 %.

Da die Bildung des Ammoniumsalzes des Mono-o-Kresolesters sich ermöglichen ließ, war auch zu erwarten, daß sich Salze alkylsubstituierten Ammoniaks darstellen lassen würden.

Es wurde die Darstellung der Methylamin-, Dimethylamin- und Diaethylaminverbindung versucht, von welcher besonders die letztere in guter Kristallform erhalten wurde.

Methylaminsalz des sauren o-Kresol-d-Kampfersäureesters.



Ich löste 0,6 g Mono-o-Kresolester in Äther und gab dazu eine ätherische Lösung von Methylamin. Es fielen weiße prismenartige Kristalle aus, die abgenutscht und mit Äther gewaschen wurden. Die Substanz ist leicht zersetzlich, besonders beim Kochen mit Alkohol oder Petroläther, besitzt mithin auch keinen Schmelzpunkt und ist nicht umkristallisierbar.

Die Analyse von 0,2343 g Substanz ergab

9,0 ccm Stickstoff (b = 758, t = 22°).

Berechnet für:	gefunden:
N = 4,359 %	4,361 %.

Dimethylaminsalz des sauren o-Kresol-d-Kampfersäureesters.

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_4\,CH_3\ (1,2)\\ COO\,NH_2\,(CH_3)_2\end{cases}$$

Das Dimethylaminsalz gewann ich durch Einleiten von Dimethylamindämpfen in eine ätherische Lösung des Mono-o-Kresolesters unter guter Kühlung. Nach Verdunsten des Äthers an der Luft blieben rein weiße Kristalle zurück, die sowohl an der Luft als auch im Exsikkator braun wurden. Dasselbe stellte sich heraus bei dem Versuch, die Kristalle aus Petroläther umzukristallisieren. Denn Analyse und Schmelzpunkt des umkristallisierten Körpers bewiesen, daß der Monoester zurückgewonnen war.

Durch Analyse ließ sich also nicht feststellen, ob die erhaltenen Kristalle wirklich das Dimethylaminsalz darstellten.

Diaethylaminsalz des sauren o-Kresol-d-Kampfersäureesters.

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_4\,CH_3\ (1,2)\\ COO\,NH_2\,(C_2H_5)_2\end{cases}$$

0,2 g Mono-o-Kresolester wurden in Äther gelöst und dazu eine ätherische Diaethylaminlösung hinzugefügt. Mittels Petroläthers konnte das Salz gefällt werden. Die weißen Kristalle wurden abgenutscht und getrocknet. Ihr Schmelzpunkt war 109—110°.

Die Analyse von 0,1622 g Substanz
ergab 0,4092 g CO_2 und 0,1330 g H_2O.
0,1848 g Substanz
ergaben 5,9 ccm N (t = 19° B = 763.)

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_4\,CH_3\\ COO\,NH_2\,(C_2H_5)_2\end{cases}$$

Berechnet für:	gefunden:
C = 68,99 %,	68,805 %,
H = 9,107 „	9,111 „
N = 3,83 %,	3,87 %.

Weitere Versuche, Salze des Mono-o-Kresolesters mit Chinin, Pyridin, Piperidin, Chinolin und Hydrazinhydrat herzustellen, waren erfolglos. Dasselbe negative Resultat hatten die Versuche, das Anilid des Mono-o-Kresolesters darzustellen.

So wurde beim Kochen des Esters mit Anilin der Kresolrest abgespalten und Kampferanilsäure gebildet (Schmelzpunkt 204°), wie sich durch Analyse herausstellte.

Berechnet für:

$C_8H_{14}\begin{cases}COOH\\CONH\,C_6H_5\end{cases}$

$C = 69{,}77\,\%$
$H = 7{,}693\,\%$
$N = 5{,}088\,\%$

0,1120 g Substanz enthielten
0,2858 g CO_2,
0,0765 g H_2O.

$69{,}59\,\%$
$7{,}585\,\%$
$5{,}2\,\%$

0,1499 g Substanz lieferten
6,85 ccm N.

(B = 759, t = 25°)

Einen weiteren Versuch, das Anilid des Esters zu bereiten, gestaltete ich derart, daß ich den Ester in Benzol löste und Thionylchlorid im Überschuß zufügte. Nach kurzem Erhitzen auf dem Wasserbade wurde das Benzol und überschüssige Thionylchlorid im Vakuum abgedampft und nach dem Erkalten Anilin hinzugefügt, wodurch eine heftige Reaktion eintrat. Hierbei hatte sich nur salzsaures Anilin gebildet, während der Ester selbst sich zersetzt hatte.

Der Ester ist sowohl Phosphorpentachlorid als auch Thionylchlorid gegenüber reaktionsfähig und bildet ein Estersäurechlorid,

$$C_8H_{14}\begin{cases}COOC_6H_4CH_3\ (1,2)\\CO\,Cl\end{cases},$$

das als solches indes in reiner Form nicht isolierbar ist, trotzdem aber zu mannigfachen Reaktionen herangezogen werden kann, so unter anderem zur Gewinnung der Neutralester der Kampfersäure.

Nicht gelang die Darstellung des Methyl- und Äthylesters des Mono-o-Kresolesters.

1 Mol (= 5 g) des sauren o-Kresolesters löste ich in Methylalkohol und fügte 1 Mol Natriummethylat und 1 Mol Methyljodid hinzu. Dieses Gemisch wurde längere Zeit am Rückflußkühler auf 70° erhitzt. Methyljodid und Methylalkohol wurden im Vakuum abdestilliert. Die zurückbleibende Flüssigkeit wurde mit 1prozentiger Natronlauge mehrmals geschüttelt, um etwaiges Kresol zu entfernen. Dann wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung mittels Calciumchlorids getrocknet und nach dem Verdunsten des Äthers im Vakuum destilliert. Es ging die Flüssigkeit bei 158° und 33 mm Druck über. Die Flüssigkeit begann schon bei 130° zu destillieren. Die Analyse lieferte keine brauchbaren Werte.

Ebenso schlug ein Versuch, mittels Diazomethans zu dem Methylkresolester zu gelangen, fehl. 5 g des sauren Kresolesters wurden in trocknem Äther gelöst; zu dieser Lösung ließ ich langsam eine ätherische Lösung von Diazomethan (1: 100) hinzufließen; es trat keine Reaktion ein. Nach einigen Tagen destillierte ich den Äther ab und trocknete den gelblich dickflüssigen Rückstand im Vakuumexsikkator. Eine von dieser Substanz ausgeführte Analyse ergab ebenfalls keine brauchbaren Werte.

Die Darstellung des Äthyl-o-Kresolesters gelang ebenfalls nicht.

5 g Kresolester wurden wie oben mit 0,6 g Natrium (= 1 Mol) in Alkohol und 1 Mol Jodmethyl (= 4,2 g) behandelt. Die entstandene Flüssigkeit ging über im Vakuum (20 mm Druck) bei 152° oder bei 138° (14 mm Druck). Die Analyse der Substanz ergab keine brauchbaren Werte.

Ebensowenig war es möglich den Äthylester mittels Thionylchlorids und Natriumäthylats darzustellen. 5 g Mono-o-Kresolester wurden mit Thionylchlorid im Überschuß erwärmt und letzteres wie oben im Vakuum abdestilliert. Diese Lösung wurde in eine aus 1 Mol Natrium (= 0,405 g) in Alkohol und Äther bereitete Natriumäthylatlösung gegossen, wobei sich Natriumchlorid ausschied. Alkohol und Äther wurden im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand, eine gelbe Flüssigkeit, blieb im Vakuumexsikkator stehen. Ich nahm mit trocknem Äther auf und trocknete mittels Calciumchlorids. Es hinterblieb nach dem Verdunsten des Äthers eine Schmiere, die sich nicht reinigen ließ.

Das Verhalten des sauren o-Kresolesters der Kampfersäure hinsichtlich seiner Salzbildung ergab wichtige Hinweise dafür, welche Verbindungen für die therapeutische Anwendung heranzuziehen seien und welche Veränderungen bei den physiologischen Versuchen im Organismus zu erwarten sind.

Ich ging nunmehr dazu über, aus den drei Mono-o-Kresolestern die Di-Kresolester herzustellen. Es gelang mir unter Verwendung des Thionylchlorids dies bequem zu erreichen.

d-Kampfersäure-di-o-Kresolester.

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_4\,CH_3\ (1,2)\\ COO\,C_6H_4\,CH_3\ (1,2).\end{cases}$$

5 g Mono-o-Kresolester und 1 Mol Thionylchlorid im Überschuß (= 4 g) wurden auf dem Wasserbade zusammen am Kühlrohr erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert. Inzwischen ist 1 Mol o-Kresol (= 1,86 g) in Xylol gelöst und dazu 1 Mol Natrium (= 0,396 g) in kleinen Stückchen hinzugefügt und erwärmt; es schied sich bald o-Kresolnatrium ab. In diese Xylollösung wurde die erste Lösung hineingegossen, wobei Lösung eintrat. Nach längerem Schütteln und weiterem Erwärmen auf dem Wasserbade unter Verschluß gegen Feuchtigkeit schied sich in der dunkelgrünen Lösung ein feinflockiger Niederschlag aus. Nachdem ich von dem ausgeschiedenen Natriumchlorid abfiltriert hatte, dampfte ich im Vakuum bei 60° ein. Den etwas nach Kresol riechenden Rückstand strich ich auf Ton und trocknete im Vakuumexsikkator. Die weiße Substanz war chlorfrei und ließ sich nur schwierig aus verdünntem Alkohol umkristallisieren. Der Schmelzpunkt der in Sodalösung unlöslichen Substanz ist 65°.

Die Analyse von 0,1431 g Substanz ergab:
0,3070 g CO_2
und 0,0933 g H_2O.

Berechnet für:	gefunden:
C_8H_{14} < $COO\,C_6H_4\,CH_3$ / $COO\,C_6H_4\,CH_3$	
C = 75,74 %	75,66 %
H = 7,423 %	7,246 %.

Die Entstehung des d-Kampfersäure-di-o-Kresolesters läßt sich durch das folgende Schema veranschaulichen:

1. C_6H_4 < OH / CH_3 + Na ⟶ C_6H_4 < ONa / CH_3

2. C_8H_{14} < $COO\,C_6H_4\,CH_3$ / $COOH$ + $SO\,Cl_2$ =
C_8H_{14} < $COO\,C_6H_4\,CH_3$ / $CO\,Cl$ + SO_2 + HCl,

3. C_8H_{14} < $COO\,C_6H_4\,CH_3$ / $CO\,\boxed{Cl + Na}\,O\,C_6H_4\,CH_3$ =
C_8H_{14} < $COO\,C_6H_4\,CH_3$ / $COO\,C_6H_4\,CH_3$ + Na Cl.

Dieser Di-o-Kresolester ist ebenfalls optisch aktiv:

$l = 1$; $\alpha = + 0{,}5^0$ $[\alpha]_D^{20} = + 29{,}30^0$

in einer 1,7prozentigen alkoholischen Lösung.

d-Kampfersäure-di-m-Kresolester.

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\ C_6H_4\ CH_3\ (1,3)\\ COO\ C_6H_4\ CH_3\ (1,3)\end{cases}$$

Ich behandelte 3,75 g des Mono-m-Kresolesters wie oben mit Thionylchlorid. Das Produkt wurde in eine Lösung von Natrium-m-Kresolat in Xylol (1 Mol m-Kresol = 1,34 g und 1 Mol Natrium = 0,297 g) gegossen und auf dem Wasserbade wie oben erwärmt. Das Xylol wurde im Vakuum abgedunstet. Der Rückstand wurde auf Ton gestrichen und dann in Alkohol gelöst, filtriert vom ausgeschiedenen Natriumchlorid, mit Kohle gekocht und des öfteren aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Ich erhielt chlorfreie weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 94°.

Die Analyse von 0,1460 g Substanz
ergab 0,4062 g CO_2
und 0,0994 g H_2O.

Berechnet für:	gefunden:
$C_8H_{14}\begin{cases}COO\ C_6H_4\ CH_3\\ COO\ C_6H_4\ CH_3\end{cases}$	
C = 75,74 %	75,88 %
H = 7,423 %	7,565 %.

Optische Aktivität:

$l = 1$; $\alpha = + 0{,}6^0$; $[\alpha]_D^{20} = + 59{,}41^0$

in einer 1,01prozentigen alkoholischen Lösung.

d-Kampfersäure di-p-Kresolester.

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\ C_6H_4\ CH_3\ (1,4)\\ COO\ C_6H_4\ CH_3\ (1,4).\end{cases}$$

Der neutrale p-Kresolester wurde wie die beiden anderen Di-Kresolester hergestellt mittels Thionylchlorid und Natrium-para-Kresolat. Nur stieß ich hier beim Kristallisieren auf Schwierigkeiten. Das auf Ton gestrichene Produkt wurde mit Alkohol und Kohle gekocht, filtriert und hieraus mit Wasser als Öl ausgefällt. Erst nach mehrtägigem Stehenlassen des Öles im Vakuumexsikkator begann es zu kristallisieren und wurde dann durch Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol gereinigt.

Ich erhielt weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 61—62°.

Die Analyse von 0,1806 g Substanz
ergab 0,5010 g CO_2
und 0,1184 g H_2O.

Berechnet für: gefunden:

C_8H_{14} < $COO\,C_6H_4\,CH_3$ / $COO\,C_6H_4\,CH_3$

C = 75,74 % 75,66 %
H = 7,423 % 7,248 %.

Die Versuche, aus den sauren Estern die neutralen Ester herzustellen, regten dazu an, gemischte Ester zu bereiten. Und so wandte ich mich mit gutem Erfolge der Darstellung des o-Kresol-phenylesters der Kampfersäure zu.

o-Kresol-d-Kampfersäurephenylester.

C_8H_{14} < $COO\,C_6H_4\,CH_3$ (1,2) / $COO\,C_6H_5$.

Ich behandelte den Mono-o-Kresolester mit Thionylchlorid im Überschuß durch Erhitzen auf dem Wasserbade. Das unangegriffene Thionylchlorid wurde im Vakuum abdestilliert. Zugleich löste ich 1 Mol Phenol (= 1,14 g) in Benzol und gab dazu 1 Mol Natrium (= 0,28 g) in Stückchen und erwärmte auf dem Wasserbade. Nachdem alles Natrium in Natriumphenolat übergeführt war, goß ich die erste Lösung in die Benzollösung und erwärmte weiter, bis Lösung eintrat. Nach Abdestillieren des Benzols im Vakuum löste ich den Rückstand in absolutem Alkohol und filtrierte vom entstandenen Natriumchlorid ab. Es schieden sich Kristalle aus, die sich aus absolutem Alkohol umkristallisieren ließen. Ich erhielt weiße Tafeln vom Schmelzpunkt 107°.

Die Analyse von 0,1309 g Substanz
ergab 0,3622 g CO_2
und 0,0830 g H_2O.

Berechnet für: gefunden:

C_8H_{14} < $COO\,C_6H_4\,CH_3$ / $COO\,C_6H_5$

C = 75,37 % 75,47 %
H = 7,124 % 7,045 %.

Folgendes Schema gibt ein Bild von der Entstehung des o-Kresolphenylesters der d-Kampfersäure.

1. $C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_4\,CH_3\\COO\,H\end{cases} + SO\,Cl_2 =$

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_4\,CH_3\\CO\,Cl\end{cases} + SO_2 + H\,Cl,$$

2. $C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_4\,CH_3\\CO\,Cl\end{cases} + Na\,OC_6H_5 =$

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_4\,CH_3\\COO\,C_6H_5\end{cases} + Na\,Cl.$$

Ein Versuch den gemischten o-Kresol-p-Kresolester zu gewinnen scheiterte an der Unmöglichkeit, das erhaltene schmierig ölige Reaktionsprodukt zur Kristallisation zu bringen.

Dasselbe Ergebnis stellte sich heraus bei dem Versuch, den gemischten o-Kresol-guajakolester zu gewinnen. In beiden Fällen wandte ich wie oben Thionylchlorid und die entsprechende Phenolnatriumverbindung an.

Da die meisten normalen Ester zweibasischer Säuren sich aus den Chloriden gewinnen lassen, so war von besonderem Interesse festzustellen, wie sich in dieser Hinsicht die Kampfersäure verhält, die in vielen Fällen bezüglich der Ester- und Salzbildung eine Ausnahmestellung einnimmt. Während auf diesem Wege die Darstellung der Dikresolester unmöglich war, so gelang die Gewinnung des Diphenylesters.

Bei dem Versuch, die Kresolester zu bereiten, erhitzte ich das Kampfersäurechlorid und das entsprechende Kresol zusammen gegen 4 Stunden auf dem Wasserbade am Rückflußkühler. Es entwich dabei Salzsäuregas. Das Produkt nahm ich mit Äther auf, filtrierte und ließ nach Verdunsten des Äthers im Exsikkator stehen. Ich nahm mit Alkohol auf, kochte mit Kohle, filtrierte und setzte bis zur Trübung unter Eiskühlung Wasser hinzu. Die sich ausscheidenden Kristalle waren bei allen Kresolen trotz öfteren Auswaschens, Reinigens und Umkristallisierens chlorhaltig, hatten aber trotzdem scharfe Schmelzpunkte und waren alle rein weiß. Die Chlorbestimmungen zeigten einen wechselnden Chlorgehalt von 0,8—1,2 %.

Die Elementaranalysen der drei Kresolderivate gaben völlig unbrauchbare Werte.

d-Kampfersäure-diphenylester.

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_5\\COO\,C_6H_5.\end{cases}$$

Kampfersäurechlorid und 2 Mol Phenol wurden zusammen 5 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt, dann mit Alkohol und Kohle gekocht und filtriert, welcher Prozeß mehrmals wiederholt werden mußte. Hierauf wurde unter guter Kühlung Wasser hinzugefügt. Die ausfallenden Kristalle, die chlorhaltig waren, wurden mehrmals aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt der erhaltenen weißen chlorfreien Nadeln war 99°.

Die Analyse von 0,1349 g Substanz
ergab 0,3699 g CO_2
und 0,0807 g H_2O.

Berechnet für:	gefunden:
$C_8H_{14}\begin{matrix}\diagup COO\,C_6H_5\\ \diagdown COO\,C_6H_5\end{matrix}$	
C = 74,96 %	74,78 %
H = 6,864 %	6,64 %.

Die von Schryver 1899 angestellten Versuche über den Mono- und Diguajakolester habe ich wiederholt und bin zu demselben Ergebnis gekommen.

Der

Monoguajakolester

$$C_8H_{14}\begin{matrix}\diagup COO\,C_6H_4\,OCH_3\ (1,2)\\ \diagdown COOH\end{matrix}$$

hatte den Schmelzpunkt 112° und den spezifischen Drehungswinkel $l = 1$; $\alpha = + 3{,}19°$;

$$[\alpha]_D^{20} = + 62{,}52°$$

in einer 6prozentigen alkoholischen Lösung.

Den

d-Kampfersäure-diguajakolester

$$C_8H_{14}\begin{matrix}\diagup COO\,C_6H_4\,OCH_3\ (1,2)\\ \diagdown COO\,C_6H_4\,OCH_3\ (1,2)\end{matrix}$$

stellte ich nach zwei neuen Methoden her.

1. Aus dem Kampfersäurechlorid und 2 Mol Guajakol nach der beim Diphenylester angegebenen Herstellungsweise.
2. Aus dem Kampfersäuremonoguajakolester mittels Thionylchlorids durch Erwärmung auf dem Wasserbade. Das Thionylchlorid wurde im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und in eine aus 1 Mol Guajakol (= 1,74 g) und 1 Mol

Natrium (= 0,32 g) in Benzol bereitete Guajakolnatriumlösung gebracht und erwärmt. Nachdem Lösung eingetreten war, wurde das Benzol im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Alkohol und Kohle gekocht und filtriert. Die sich ausscheidenden weißen Kristalle wurden auf Ton gestrichen und aus absolutem Alkohol umkristallisiert.

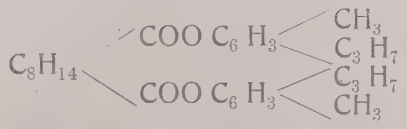
In beiden Fällen bestätigte der scharfe Schmelzpunkt 124°, daß der Diguajakolester entstanden war.

$$[\alpha]_D^{20} = + 31{,}76^0;\ l = 1;\ \alpha = + 1{,}36^0.$$

in einer 4,28 prozentigen alkoholischen Lösung.

Der

Dithymolester,



ließ sich nicht herstellen, da es unmöglich war, das schmierig ölige Reaktionsprodukt zur Kristallisation zu bringen.

Ferner unternahm ich, den von Schryver bereits dargestellten Mono-β-naphtolester[1]) nochmals zu bereiten, da Schryver zwar einen Schmelzpunkt für seine Substanz, aber keine Analyse angibt:

Mono-β-naphtol-d-Kampfersäureester

Zur Darstellung des Esters ging ich vom Kampfersäureanhydrid aus, das in der mehrfach erwähnten Weise mit dem Natriumphenolat in Reaktion gebracht wurde. Ich erhielt rein weiße Kristalle, umkristallisierbar aus verdünntem Alkohol, die den Schmelzpunkt 126—127° besaßen.

Da Schryver sich mit der Bestimmung des Schmelzpunktes (122°) begnügte, analysierte ich die Substanz.

Die Analyse von 0,1679 g Substanz

ergab: 0,4521 g CO_2
und 0,1052 g H_2O.

---

[1]) Journal of the Chem. Soc. 1899. Vol. 75 Part. II, p. 661.

Berechnet für: gefunden:

$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_{10}\,H_7\\COOH\end{cases}$

C = 73,58 % 73,44 %
H = 6,799 % 6,962 %.

Der Schmelzpunkt 122°, den Schryver fand, ist auch der Schmelzpunkt des β-Naphtols, so daß die Möglichkeit besteht, daß sein β-Naphtolester nur β-Naphtol war. Jedenfalls hat er es versäumt, durch Ausführung einer Analyse festzustellen, ob er es tatsächlich mit dem β-Naphtolester zu tun gehabt hat.

Ein Versuch, den

Mono-α-naphtolester,

$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_{10}\,H_7\\COOH\end{cases}$

in kristallisierter Form zu erhalten, schlug fehl.

Aus allen bisher angestellten Versuchen habe ich gesehen, daß man vom Kampfersäureanhydrid ausgehend, nur zu den sauren Estern der Kampfersäure gelangen kann, auch wenn man 2 Mol des Phenols mit dem Anhydrid in Reaktion brachte.

Schon Schryver hatte, wie bereits oben erwähnt, den neutralen Guajakolester aus dem sauren Ester mittels Phosphorpentachlorids und 1 Mol Guajakols gewonnen.

Besonders geeignet in physiologischer Beziehung schienen mir die zwei- und mehrwertigen Phenolester der Kampfersäure zu sein.

Es gelang jedoch nicht, die Kampfersäure mit zweiwertigen Phenolen zu verkuppeln; es konnten weder die sauren noch die neutralen Ester hergestellt werden.

Ebensowenig gelang es mir, die Verkuppelung der Kampfersäure mit dreiwertigen Phenolen zu bewirken. Unter den verschiedensten Bedingungen ließ ich Pyrogallol und Phloroglucin auf Kampfersäure, bezw. auf Derivate derselben einwirken. Doch stets ohne Erfolg.

Große Hoffnung setzte ich auf das Verfahren, Kampfersäurechlorid bei Gegenwart von Chinolin mit zwei- oder dreiwertigen Phenolen zu verbinden; aber trotz verschiedener Abänderung des Verfahrens wollte es mir nicht gelingen, zu kristallisierenden Produkten zu gelangen.

C. Zusammenfassung der gewonnenen Ergebnisse.

1. An bisher nicht bekannten Verbindungen der d-Kampfersäure stellte ich dar und studierte ihre Eigenschaften:

d-Kampfersäure-mono-o-Kresolester

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_4\,CH_3\ (1,2)\\ COOH\end{cases}$$

Schmelzpunkt: 127°.

d-Kampfersäure-mono-m-Kresolester

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_4\,CH_3\ (1,3)\\ COOH\end{cases}$$

Schmelzpunkt: 98°.

d-Kampfersäure-mono-p-Kresolester

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_4\,CH_3\ (1,4)\\ COOH\end{cases}$$

Schmelzpunkt: 101°.

Kampfersäurexylidid

$$C_8H_{14}\begin{cases}CO\,NH\,C_6H_3\,(CH_3)_2\\ CO\,NH\,C_6H_3\,(CH_3)_2\end{cases}$$

Schmelzpunkt: 229°.

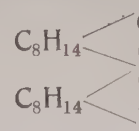
Ammoniumsalz des d-Kampfersäure-mono-o-Kresolesters

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_4\,CH_3\ (1,2)\\ COO\,NH_4.\end{cases}$$

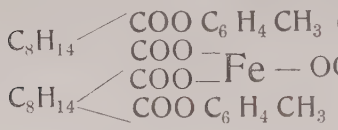
Kuprisalz des d-Kampfersäure-mono-o-Kresolesters

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_4\,CH_3\ (1,2)\\ COO-Cu\\ COO-Cu\\ COO\,C_6H_4\,CH_3\ (1,2)\end{cases}C_8H_{14}$$

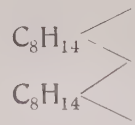
Zinksalz des d-Kampfersäure-mono-o-Kresolesters



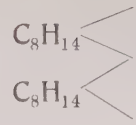
Ferrisalz des Kampfersäure-mono-o-Kresolesters



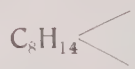
Calciumsalz des Kampfersäure-mono-o-Kresolesters



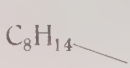
Bleisalz des d-Kampfersäure-mono-o-Kresolesters



Methylaminsalz des sauren Kampfersäure-o-Kresolesters.

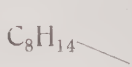


Diaethylaminsalz des sauren o-Kresol-d-Kampfersäureesters



Schmelzpunkt 109°—110°.

d-Kampfersäure-di-o-Kresolesters



Schmelzpunkt 65°.

d-Kampfersäure-di-m-Kresolester

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_4\,CH_3\ (1,3)\\ COO\,C_6H_4\,CH_3\ (1,3)\end{cases}$$

Schmelzpunkt: 94°.

d-Kampfersäure-di-p-Kresolester

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_4\,CH_3\ (1,4)\\ COO\,C_6H_4\,CH_3\ (1,4)\end{cases}$$

Schmelzpunkt: 61—62°

o-Kresol-d-Kampfersäurephenylester

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_4\,CH_3\ (1,2)\\ COO\,C_6H_5\end{cases}$$

Schmelzpunkt: 107°.

d-Kampfersäure-diphenylester

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_6H_5\\ COO\,C_6H_5\end{cases}$$

Schmelzpunkt: 99°.

Mono-β-naphtol-d-Kampfersäureester

$$C_8H_{14}\begin{cases}COO\,C_{10}H_7\\ COOH\end{cases}$$

Schmelzpunkt: 126—127°.

2. Von den genannten Verbindungen scheinen der o-Kresolester und Derivate derselben in therapeutischer Hinsicht von Wichtigkeit zu werden.

3. Bei der Einwirkung von Alkali auf Kampfersäure entsteht ein Gleichgewichtszustand von neutralem und saurem kampfersauren Salz und freier Kampfersäure. Nach wiederholtem Eindampfen dieses Gemisches wird das saure Salz der Kampfersäure schließlich ebenfalls in das neutrale Salz unter Abspaltung von freier Kampfersäure übergeführt.

4. Bei der Sättigung der Kampfersäure mit einer solchen Menge Ammoniak, als zur Bildung des sauren Salzes hinreichend ist, entsteht gleichfalls ein Gleichgewichtszustand zwischen neutralem und saurem Salz und freier Kampfersäure; beim Eindampfen der Lösung von neutralem und saurem Salz verliert das erstere aber Ammoniak, und es bleibt schließlich nur saures Ammoniumsalz zurück. Das Verhalten des Ammoniumsalzes der Kampfersäure ist

demjenigen der Ammoniumsalze zweier anderer zweibasischer Säuren, nämlich der Bernstein- und der Äpfelsäure an die Seite zu stellen. Auch von diesen beiden Säuren sind nur saure Ammoniumsalze erhältlich.

5. Die sauren Phenolester der Kampfersäure lassen sich wohl durch Alkali sättigen, ihre Lösungen werden aber beim Eindampfen zersetzt, indem sich unter Abspaltung des Phenolrestes und freier Kampfersäure die Neutralsalze der Kampfersäure bilden.

6. Von dem sauren o-Kresolester der Kampfersäure wurden das Kupfer-, Zink-, Eisen-, Calcium-, Bleisalz in analysenreiner Form gewonnen. Das Kupfer-, Zink- und Eisensalz zerfielen beim Kochen mit Wasser. Das Calcium- und Bleisalz wahrscheinlich auch, ein solcher Versuch wurde aber nicht praktisch ausgeführt.

Die Zersetzung der Kupfer-, Zink- und Eisensalze des o-Kresolesters der Kampfersäure verläuft entsprechend derjenigen der Alkalisalze, indem die Neutralsalze des Kupri-, Zink- und Ferrikampforats entstehen unter Abspaltung des Phenolrestes und freier Kampfersäure.

7. Bei diesen Umwandlungen der Salze wird das optische Dehnungsvermögen der d-Kampfersäure nicht verändert.

8. Wie die d-Kampfersäure verhalten sich Basen gegenüber auch die isomeren Modifikationen der Kampfersäure. Auch hei ihnen besteht die vorherrschende Neigung Neutralsalze zu bilden, und der optische Charakter erleidet dabei keine Veränderung.

Vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von Herrn Geheimrat Prof. Dr. Thoms ausgeführt.

Für diese Anregung sowie für die stets liebenswürdige Unterstützung bin ich Herrn Geheimrat Prof. Dr. Thoms zu herzlichem Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Am 27. September 1887 wurde ich als Sohn des Universitätsprofessors und Oberlehrers D. Dr. Georg Runze und dessen Gattin Irma geborene de Grahl zu Berlin geboren. Bis zum 9. Jahre bezog ich die Elementarschule in Lichterfelde, siedelte dann auf das Falk-Realgymnasium Berlin über, wo ich Ostern 1909 die Reifeprüfung bestand. Ich studierte in Berlin Naturwissenschaften, insbesondere Chemie. Am I. Chem. Instistut bei Exzellenz Fischer bestand ich November 1911 und 1912 die Verbandsprüfung und war seither Unterrichts- und Privatassistent am pharmazeut. Institut bei Herrn Geheimrat Thoms.

Die Promotionsprüfung bestand ich am 2. März 1916. Ich besuchte die Vorlesungen und Übungen der Herren: Pariselle, Kipp, Imelmann, Nernst, Rubens, Riehl, Emil Fischer, Gabriel, Börnstein, Schur, Regener, Blasius, Runze, Großmann, Thoms, Wehnelt, Hahn, Diels, Engler, Gilg, Haberlandt, Lenz, Lindau, Wichelhaus.